Lane Medical Library

193

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Halle/Saale.
Direktor: Prof. Dr. Th. Brugsch.

Kreatin- und Kreatininstoffwechsel in der Norm und bei Muskelerkrankungen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Vorgelegt von

Horst-Rudolf Reich

aus Magdeburg.

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 7. 1934.

1934

BUCHDRUCKEREI CARL NIEFT, BLEICHERODE AM HARZ

Dekan: Professor Dr. med. Wätjen.
Referent: Professor Dr. med. Th. Brugsch.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet!

Nach dem jetzigen Stand der Wissenschaft sind die Anschauungen über die Muskelenergetik und die ihr zu Grunde liegenden Prozesse folgende:

Die Energie der Muskelkontraktion entstammt — nach den Arbeiten von Lundsgaard — dem Zerfall des Phosphagens, dessen Wiederaufbau energetisch durch den Abbau von Kohlehydrat zu Milchsäure gewährleistet wird. Die Glykolyse ist an ein Koferment gebunden, das nach den Untersuchungen von Lohmann ein Pyrophosphat der Embden'schen Adenosinphosphorsäure ist. Es läßt sich daher die Muskelleistung durch die Spaltstoffe des Phosphagens, der Kohlehydrate und der Adenosintriphosphorsäure kennzeichnen. Die Energetik des Muskels knüpft sich physiologisch naturgemäß an die nicht geschädigte Struktur des Muskels an und an eine durch Nervenfasern vermittelte Einrichtung, die den Reiz auf die einzelnen Muskelfasern überträgt bezw. die Einheit der Muskelleistung gewährleistet. Der gereizte motorische Nerv löst die Energetik aus und bewirkt damit gleichlaufend die Zusammenziehung. Es ist jedoch — namentlich durch neuere Untersuchungen von Ken Kuré — gezeigt worden, daß die motorisch innervierte Muskelleistung auch an eine sympathische Innervation gebunden ist. Ken Kuré fand, daß es drei Muskeltonusarten gibt: einen sympathischen, einen parasympathischen und einen cerobrospinalen, durch extrapyramidale Fasern übertragenen Muskeltonus. Die beiden ersten lassen Beziehungen zum Kreatinstoffwechsel erkennen, insofern als Steigerung des sympathischen Tonus bezw. Adrenalininjektion die Kreatininausscheidung im Harn und den Kreatingehalt des Muskels erhöht. Der parasympathische Tonus setzte diese Werte eher herab. Mit dieser Tonusvermittelnden Komponente der autonomen Innervation des Muskels geht eine trophische Wirkung einher. Vernichtung bezw. Läsion der sympathischen Innervation des Muskels bewirkt starke Atrophie und ruft ein der Muskeldystrophie nahestehendes Syndrom hervor. Dasselbe gilt in geringerem Maße für die parasympathische Versorgung. Dementsprechend finden sich bei echter Muskeldystrophie hochgradige Veränderungen der sympathischen Fasern im Grenzstrang und im peripheren Nerven und eine Verminderung der parasympathischen Fasern in letzterem. Durch Adrenalininjektionen gelang es Ken Kuré gute therapeutische Erfolge bei Muskeldystrophie zu erzielen. Es läßt also die Pathogenese der Muskeldystrophie über die autonome Innervation Beziehung zum Kreatinstoffwechsel erkennen. Da außerdem die von Thomas gefundene, von Slauck an 7 Fällen von Muskeldystrophie bestätigte Tatsache der guten therapeutischen Beeinflußbarkeit der Muskeldystrophie durch Glykokoll und der durch Glykokoll bewirkten Extrakreatinurie zusammen mit der schon früher theoretisch erörterten Möglichkeit der Bildung von Kreatin im Körper aus Glykokoll den Blick auf den Kreatinstoffwechsel lenkt, soll im folgenden die Physiologie des Kreatinstoffwechsels, insbesondere die Bildung, Speicherung und Ausscheidung des Kreatins und deren Beziehungen zur Muskelpathologie untersucht werden.

Die Lösung der Frage, wie der Körper Kreatin aufbaut und aus welchen Baustoffen, wird dadurch sehr erschwert, daß der normale Körper kein Kreatin in nennenswerten Mengen ausscheidet und es so nicht möglich ist, die in Frage kommenden Stoffe direkt auf ihre Fähigkeit zu untersuchen, die Kreatinbildung zu vergrößern. Rein theoretisch wären mehrere Möglichkeiten gegeben, woraus und auf welchem Wege der Körper Kreatin bilden könnte. Einige dieser Entstehungsarten lassen sich auch durch Versuche an Muskelpreßsaft nachweisen, ohne daß die Entscheidung gefällt wird, welchen Weg der Organismus einschlägt. Erst Versuche an muskeldystrophiekranken Menschen von Thomas gaben einen sicheren Anhalt für die synthetische Bildung des Kreatins aus Glykokoll. Glykokoll verstärkt hier die spontane Kreatinurie erheblich und hat überdies therapeutische Wirkung. Die Bildung des Kreatins aus Glykokoll geht wahrscheinlich entweder durch Methylierung über Sarkosin vor sich, das dann mit Cyanamid, das der Körper leicht aus Harnstoff zur Verfügung zu stellen vermag, Kreatin ergibt: sogenannte Volhard'sche Synthese. Oder aber Glykokoll und Cyanamid ergibt Guanidinoessigsäure (Glykocyamin), das durch Methylierung zu Kreatin wird: Strecker'sche Synthese. Charakteristisch ist die Tatsache, daß diese Muskeldystrophiekranken zugeführtes Kreatin sehr schlecht im Gegensatz zum Gesunden verwerten und es unverändert im Harn wieder ausscheiden.

Da sich hier in der Fähigkeit zur Kreatinspeicherung bezw. Verwertung ein Faktor zur Beurteilung des Kreatinstoffwechsels und seiner pathologischen Zustände zu bieten scheint, habe ich das Verhalten des Organismus auf per os zugeführtes Kreatin untersucht. Es wurden Menschen, die keine spontane Kreatinurie aufwiesen, normale Kreatininausscheidung hatten, und auch sonst keine Zeichen von Erkrankungen boten, die erfahrungsgemäß mit Störung im Kreatinstoffwechsel einhergehen, nach 2 Tagen fleischfreier Ernährung 5 g Kreatin per os gegeben und die Kreatinausscheidung in den folgenden 24 Stunden bestimmt. Es wurde die relativ große Menge von 5 g gewählt, da es sich zeigte, daß kleine Kreatinmengen prozentual sehr viel besser verwertet werden, weil der Körper eine bestimmte Menge Kreatin in sich aufzunehmen vermag. Bei Verabfolgung kleiner Kreatinmengen besteht die Gefahr, daß Fälle, die nichts ausscheiden, gleichwertig scheinen, während sie bei größeren Mengen erhebliche Unterschiede in der Verwertung zeigen. Es wurden bei 14 Männern von 5 g per os gegebenes Kreatin 0,06 — 1,98 g unverändert im 24-Stundenharn ausgeschieden. Der Mittelwert lag bei 1,3 g, die mittlere Abweichung betrug 0,55 g. Diese relativ großen Unterschiede in den einzelnen Werten werden indessen eingeengt, wenn man die Verwendungsfähigkeit für zugeführtes Kreatin in Beziehung setzt zur Muskulatur, als deren Maß man das Körpergewicht setzen muß. Die Verwertungskoeffizienten, die die Menge Kreatin in mg angeben, die der Körper pro kg Körpergewicht zu verwerten imstande ist, bewegen sich bei oben erwähnten 14 Männern in Größen von 53,5 mg — 81,5 mg. Der Mittelwert beträgt 64,22 mg, die mittlere Abweichung 5,94 mg. Es zeigt sich die Verwertungsfähigkeit also abhängig vom Körpergewicht bezw. der Muskulatur, die ja in einem gewissen Verhältnis zum Körpergewicht steht. Es war jetzt festzustellen, ob ausgesprochen muskelstarke Menschen einen höheren Verwertungskoeffizienten hatten, als im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht muskelschwache. In der Tat liegen die individuellen Unterschiede im Verwertungskoeffizienten für Kreatin in der Richtung, daß je kräftiger ein Individuum relativ ist, umso besser das Kreatin verwertet wird.

Indessen sind noch eine Reihe anderer Gesichtspunkte zu beachten, die bei der Beurteilung der individuellen Kreatinverwertung Berücksichtigung erheischen. So ist der Einfluß einer erheblichen Diurese auf die Kreatinausscheidung in Rechnung zu ziehen.
Wie folgende 2 Beispiele zeigen, bei denen die Kreatinausscheidung der ersten 12 Stunden nach Belastung 2 stdl. gemessen wurde, findet die Hauptausscheidung des Kreatins in den ersten 6 — 8 Stunden statt, wenn der Blutspiegel infolge der Resorption größerer Kreatinmengen im Darm hoch ansteigt. Der Vergleich der beiden Fälle läßt erkennen, daß der Fall mit reichlicher Diurese in den ersten 6 Stunden viel mehr Kreatin ausscheidet als der andere. Es wird hier also dem Muskel mehr Kreatin vorenthalten als im zweiten Fall. Spätausscheidung ist auch bei reichlicher Diurese gering. Will man also bei der Beurteilung des Verwertungskoeffizienten den Einfluß der Diurese berücksichtigen, so ist es angezeigt, die ersten 8 Stunden nach der Kreatinbelastung mäßig viel trinken zu lassen.

5 g Kreatin per os um 6 Uhr.

Fall 1): Harnmenge in ccm:		Kreatinausscheidung in g:	Fall 2): Harnmenge in ccm:	Kreatinausscheidung in g:
8^{00}	250	0,016	70	0,386
10^{00}	200	0,759	75	0,402
12^{00}	200	0,855	80	0,172
14^{00}	150	0,139	85	0,086
16^{00}	150	0,063	145	0,024
18^{00}	260	—	150	0,006
20^{00}	250	—	155	0,008
12 Std. rest	600	—	500	0,057
		1,832		1,141

Eine weitere Fehlerquelle bei der Beurteilung einer Kreatinbelastung kann der Zustand des Magen-Darmkanals darstellen. Schon Mochnatsch fand bei Angiostomieversuchen am Hund, daß die Darmwand Kreatin zurückhält. Für gewöhnlich kann diese Tatsache bei vergleichenden Untersuchungen außer Acht gelassen werden, da es sich bei sonst nicht gestörter Resorptionsfähigkeit um annähernd gleiche Mengen handeln dürfte. Bei ausgesprochenen Stauungszuständen des Magens, Darms und der Leber aber findet sich indessen eine so geringe Ausscheidung nach Kreatinbelastung, daß diese auf die Stauung zurückgeführt werden muß. Ein muskelschwacher kleiner Mann mit einem schwer dekompensierten Vitium cordis schied nur 0,04 g Kreatin aus. Der Verwertungskoeffizient betrug 101,2 mg. Eine ebenfalls muskelschwache Frau mit dekompensiertem Vitium ließ 0,31 g Kreatin im Harn erscheinen, Verwertungskoeffizient = 82,2 mg. Bei einem adipösen Mann mit Stauungsorganen wurden 0,007 g ausgeschieden, bei einem Verwertungskoeffizienten von 89,2 mg. Als sich die Dekompensation auf Behandlung gebessert hatte und die Stauungserscheinungen zurückgegangen waren, betrug die Kreatinausscheidung 1,71 g mit einem Verwertungskoeffizienten von 58,7 mg. Eine schlechte Verwertungsfähigkeit ist bei zweimaliger

Belastung zu verzeichnen, wenn die zweite Belastung der ersten in einem Abstand von einem oder wenigen Tagen folgt. Augenscheinlich ist die Muskulatur dann noch zu sehr mit Kreatin angereichert. Ein Fall, der 67,6 mg Kreatin pro kg Körpergewicht verwertete, verwertete am übernächsten Tag bei abermaliger Belastung nur noch 21.6 mg. Ein zweiter bei der ersten Belastung 29,0, bei der zweiten nach 4 Tagen 26,8. Bei einem dritten Fall fiel der Verwertungskoeffizient innerhalb 4 Tagen von 42,9 mg auf 16,3 mg. Ebenso wurde bei länger dauernden täglichen Gaben immer weniger verwertet bis zu einem Minimum, welches dann wohl für das sonst vom Körper gebildete Kreatin eintritt. Ein Patient der an Muskeldystrophie litt und 2,39 g von 5 g ausschied, ließ bei tgl. 5 g Kreatingaben am 5. Tag 4,5 g unverwertet im Harn erscheinen.

Für die Frage nun, welchen Weg der Körper bei dem Abbau des Kreatins bezw. seiner Ausscheidung geht, ist es von Wichtigkeit, festzustellen, ob und welche Veränderung Kreatingaben im Kreatinstoffwechsel bewirken.

Hierüber existieren zahlreiche Untersuchungen mit den z. T. widersprechendsten Ergebnissen und Schlußfolgerungen. Vor mehreren Jahren wurde hauptsächlich die Ansicht vertreten, daß nur Kreatingaben über sehr lange Zeit allmählich zu einer Bildung von Kreatin und damit zur Kreatinmehrausscheidung führen, und der Schluß gezogen, die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin bedürfe längerer Zeit und gehe sehr langsam vor sich. Benedict und Osterberg machten solche Versuche an Hunden und Chanutin am Menschen im Selbstversuch. Es existieren aber auch Versuche (Hahn), die keine Vermehrung des Kreatinins zeigen. Im Übrigen sollte das Kreatinin nach Folin hauptsächlich endogen entstehen, ein Einfluß auf seine Ausscheidung durch einmalige Kreatingaben wurde abgelehnt. In neuerer Zeit fand dagegen Cajori nach 10 g Kreatin einmalig per os und vor ihm Hirst nach 54 g in 3 Tagen eine verstärkte Kreatininausscheidung. Fest steht jedenfalls, daß eine Umwandlung von Kreatin in Kreatinin im Körper stattfindet, und das läßt darauf schließen, daß dies der gewöhnliche Weg ist, daß also das Kreatin im Muskel schließlich als Kreatinin den Körper verläßt. Benedict und Osterberg fanden nur, daß von den eingeführten Kreatinmengen nicht alles als Mehrkreatinin oder als Kreatin ausgeschieden wurde, und schlossen daraus, daß ein Rest anders abgebaut würde. Dieser Schlußfolgerung läßt sich entgegenhalten, daß das zugeführte Kreatin für sonst im Körper gebildetes Kreatin eintreten kann und allmählich als Kreatinin in den normalen Mengen ausgeschieden wird. Um zu sehen, inwieweit es möglich ist, die Kreatininausscheidung zu beeinflussen, die doch nach Ken Kuré vom Tonus und der Funktion der Muskulatur abhängt, wofür auch die von Eimer festgestellte Kreatininausscheidungsvermehrung nach körperlicher Arbeit spricht, und inwieweit eine Beeinflussung auf Speicherung des Kreatins im Muskel beruht, habe ich die Kreatininausscheidung in 24 Stunden nach einer Kreatingabe von 5 g bestimmt. Es zeigte sich, daß in 24 Fällen einwandfrei eine vermehrte Kreatininausscheidung nach 5 g Kreatin erzielt wurde, die am nächsten Tag in der Mehrzahl der Fälle wieder abgeklungen war. Auf der Tabelle sind neben den ausgeschiedenen Kreatinmengen in g, die Kreatininmengen in mg zu sehen, um die sich die Kreatininkoeffizienten jeweilig erhöhten. Außerdem geben die beiden übrigen Reihen die Harnmengen des Vergleichstages und des Belastungstages an. Lediglich die letzten 6 Fälle weisen keine Kreatininvermehrung auf, einige davon sogar eine leichte Verminderung. Bei diesen 6 Fällen han-

delt es sich durchweg um Fälle, die das Kreatin sehr gut verwerteten und z. T. (4 Fälle) nur 0,06 — 0,68 g Kreatin ausschieden. Stauungserscheinungen oder Resorptionshindernde Magen-Darmprozesse waren nicht nachweisbar. Andererseits zeigten sehr schlecht verwertende Fälle öfters einen starken Anstieg des Kreatinins im Harn, besonders Nr. 1, der 100 % des Kreatins wieder ausschied. Es führt also anscheinend die plötzliche Speicherung im Muskel, die nach Brown tatsächlich durch eine Kreatingabe erreicht wird, nicht zu einer Vermehrung der Kreatininausscheidung, sondern gerade wenn viel Kreatin unverwertet ausgeschieden wird, steigt die Kreatininausscheidung an. Wie die Tabelle zeigt, besteht bei den stark erhöhten Kreatininwerten meistens eine große Diurese, die, wie später gezeigt wird,

Nr.	Ausgeschiedenes Kreatin	Kreatininzunahme pro kg	Harnmenge: 1. Tag:	2. Tag:
1.	5,0	+ 10,0	950	1000
2.	4,1	+ 10,2	400	900
3.	3,96	+ 16,5	1350	2400
4.	3,42	+ 13,6	1810	2500
5.	3,26	+ 6,8	1920	1850
6.	3,12	+ 4,5	1000	1000
7.	2,97	+ 2,7	1000	1200
8.	2,94	+ 6,0	1000	1250
9.	2,93	+ 8,0	1100	1250
10.	2,89	+ 7,5	1400	1350
11.	2,81	+ 15,3	1450	1520
12.	2,59	+ 6,5	350	450
13.	2,56	+ 9,5	1100	1280
14.	2,15	+ 3,3	750	920
15.	2,12	+ 11,1	1300	1250
16.	1,98	+ 3,9	750	1200
17.	1,95	+ 5,8	1400	1300
18.	1,85	+ 15,3	350	750
19.	1,83	+ 33,8	400	2060
20.	1,75	+ 2,0	550	500
21.	1,68	+ 0,7	1150	1400
22.	1,57	+ 15,0	1200	2575
23.	1,14	+ 8,0	900	1260
24.	0,92	+ 3,1	1200	1400
25.	0,88	+ 5,2	500	900
1.	1,02	± 0	1200	1400
2.	0,93	— 3,0	1250	600
3.	0,68	— 5,3	1750	2250
4.	0,5	± 0	750	1100
5.	0,11	— 2,4	1015	700
6.	0,06	— 8,6	1350	1150

die Kreatininausscheidung erheblich zu steigern vermag. Diese Diurese kommt wohl meistens durch das im Harn in größerer Menge ausgeschiedene Kreatin zustande, das nach Rougichitsch diuretische Wirkung hat. So ist möglicherweise ein Teil der gefundenen vermehrten Kreatininausscheidung auf die fast immer zu beobachtende Vergrößerung der Harnmenge zurückzuführen.

Bei den erwähnten 6 Fällen fehlte eine größere Kreatinausscheidung mit diuretischer Wirkung. Demnach kann man sagen, daß an sich Umwandlung von eingeführtem Kreatin in Kreatinin auch in kurzer Zeit in gewissem Maße vor sich geht, ohne daß aber die einmalig vermehrte Kreatininausscheidung zwangsläufig auf einen höheren Kreatingehalt im Muskel beruht, wogegen auch die Tatsache spricht, daß die Kreatininausscheidung nicht längere Zeit nach einmaliger Gabe erhöht bleibt. Andererseits scheinen Kreatingaben und Anreicherung im Muskel über längere Zeit nötig zu sein, um als Folge der zusätzlichen Speicherung im Muskel eine dauernde Erhöhung der Kreatininausscheidung zu erhalten, die dann auch nach Absetzen der Kreatingaben noch längere Zeit anhält, wie Benedict und Osterberg und Chanutin tatsächlich nachweisen konnten. Da man analog annehmen müßte, daß ein Mensch bei einer fleischhaltigen Kost eine stärkere Kreatininausscheidung aufweist als bei fleischfreier Ernährung, weil doch hier auch dauernd Kreatin zugeführt wird, wurde bei einem Mann, der 4 Wochen fleischfrei, aber mit etwa gleichbleibenden Eiweißmengen ernährt wurde, die Kreatininausscheidung bestimmt. Sie zeigte keine Erniedrigung. Dies ist nur so zu erklären, daß die mit dem gewöhnlichen Fleischverbrauch zugeführten Kreatinmengen von etwa 1 ½ g tgl. nur für das vom Körper gebildete Kreatin eintreten, nicht aber ausreichen, um eine zusätzliche Speicherung im Muskel für längere Zeit zu bewirken. So fand Eimer, daß nur durch sehr große übermäßige Fleischmengen die Kreatininausscheidung zu erhöhen war. Und ebenso konnte Krüger zeigen, daß kleine Kreatinmengen von 2 g keine Kreatininsteigerung bewirkten. Hier muß nun noch einer physiologischen Vermehrung der Kreatininausscheidung Erwähnung getan werden, auf deren Berücksichtigung schon weiter oben hingewiesen wurde. Es verstärkt nämlich starke Diurese die Kreatininausscheidung erheblich, im Gegensatz zu der früheren Ansicht, die Harnmenge beeinflusse die Kreatininausscheidung kaum. Rougichitsch findet, daß im Gegensatz zur Ausscheidung des Kreatinins nur die des Kreatins von der Harnmenge abhängig sei. Ich fand, daß Diurese deutlich, manchmal sehr stark, die Kreatininausscheidung erhöht. 10 Fälle wurden, nachdem sie am Vortage eine ihrer durchschnittlichen Kreatininausscheidung entsprechende Kreatininmenge ausschieden, veranlaßt, ein größeres Flüssigkeitsquantum zu sich zu nehmen. Die beiden rechten Spalten der Tabelle geben die daraufhin ausgeschiedenen Harn- und Kreatininmengen an. Es führen aber wohl nicht durchschnittliche größere Harnmengen an sich zu einer Kreatininausscheidungsvermehrung, denn es zeigte sich, daß dieselben Menschen, die bei plötzlicher Diurese viel Kreatinin ausschieden, normale ihrem sonstigen Durchschnitt entsprechende Kreatininwerte hatten, wenn sie dieselben Harnmengen, wie bei der Diurese, längere Zeit hindurch produzierten. Die Mehrkreatininurie hängt also von dem plötzlichen Ansteigen der Harnmenge ab.

Wenn wir also sahen, daß Kreatingaben nicht wesentlich den Kreatinhaushalt verändern, so gibt es doch Zustände, bei denen der Kreatinstoffwechsel sich anders gestaltet oder sogar pathologische Formen annimmt, ohne daß dabei der Muskelstoffwechsel bezw. die Muskelfunktionen krankhafte Abweichungen zeigen. Diese Zustände sind geeignet, weitere Einblicke in die Verhältnisse des Kreatinstoffwechsels zu gewähren.

Vor allem durch Untersuchungen von Beard an Ratten und auch an Menschen steht fest, daß Eiweißzufuhr den Kreatingehalt der Muskulatur und die Kreatininausscheidung steigert. Um die Höhe

Nr.	Normaler Vortag: Harn in ccm	Kreatinin in g:	Versuchstag mit Diurese: Harn in ccm	Kreatinin in g:
1.	500	0,79	1650	1,98
2.	500	0,72	2850	3,5
3.	1200	1,99	4350	2,69
4.	1000	2,08	1700	3,0
5.	750	0,72	1650	1,2
6.	1015	0,82	3350	1,8
7.	1200	1,7	2700	2,29
8.	1000	0,74	2200	1,6
9.	1200	1,16	1700	1,49
10.	650	0,49	1000	0,78

der Kreatininausscheidung bei erniedrigtem Eiweißumsatz kennen zu lernen, verfolgte ich die Kreatininausscheidung beim Menschen, die zwecks Behandlung eines Magengeschwüres durch eine Jejunalsonde mit einer genau zu kontrollierenden Kostmenge von 2380 Kalorien mit einem Eiweißgehalt von 70 g, also im praktischen Eiweißminimum ernährt wurden. Fünf in solcher Weise untersuchte Fälle zeigten eine, nach 2 — 3 Wochen einsetzende, deutliche Herabsetzung der Kreatininausscheidung, die nicht auf die im Anfang der Kur eingehaltene Bettruhe zurückzuführen war, da sie sich trotz des nach ca. 14 Tagen erfolgenden Aufstehens des Patienten einstellte, bezw. nicht zurückbildete. Die Patienten zeigten vorher normale Kreatininwerte und normales Verhalten der Belastung mit 5 g Kreatin. Die Kreatininwerte pro kg Körpergewicht betrugen anfangs bei den 5 Fällen zwischen 22 — 27 mg. Sie sanken auf 7,2 — 11,3 mg tgl. als niedrigste Werte. 3 der Patienten wurde im Anschluß an die Sondenernährung eine fleischfreie Kost mit gewohntem Eiweißgehalt verabreicht, woraufhin die Kreatininwerte sofort anstiegen und nach ca. 14 Tagen die alten Werte erreicht hatten. Ein Patient wurde nach der Sondenkost eiweißreich-fleischfrei ernährt und zeigte innerhalb 3 Tagen einen Anstieg des Kreatininkoeffizienten von 16,7 auf 24,3 mg. Es wurden ferner bei 3 der Patienten Kreatinbelastungen von 5 g Kreatin durchgeführt. Alle wiesen z. Z. der niedrigen Kreatininausscheidungswerte eine schlechte Verwertungsfähigkeit auf. Ein Patient, der vor Beginn der Sondenernährung 61,2 mg Kreatin pro kg Körpergewicht verwertet hatte, verwertete z. Z. der niedrigsten Kreatininausscheidung nur noch 31,8 mg, 6 Tage nach Übergang zu fleischfreier Normalkost aber wieder 51,1 mg. Ein anderer Fall der bei schon mäßig erniedrigten Kreatininwerten 49,1 mg Kreatin pro kg verwertete, zeigte, als die Kreatininwerte bei fleischfreier Normalkost wieder normal geworden waren, einen Verwertungskoeffizienten von 81,5 mg. Es entsteht also wohl nicht unmittelbar aus dem Eiweiß Kreatin, denn dann dürfte ja bei Eiweißmangel und damit Kreatinmangel die Speicherungsfähigkeit für Kreatin nicht herabgesetzt sein. Sondern es scheint vielmehr so zu sein, daß der gesteigerte Eiweißstoffwechsel die Muskeln befähigt, einen größeren Kreatingehalt, den Beard an Ratten feststellte, und damit zugleich eine stärkere Speicherungsfähigkeit zu erlangen. Bei Eiweißmangel sinkt dann Speicherungsfähigkeit, Kreatingehalt des Muskels und die Kreatininausscheidung. Bei dem gesteigerten Eiweißstoffwechsel der Basedowkranken fand ich eine gute Verwertungsfähigkeit für Kreatin. Eine Frau hatte einen Verwertungskoeffizienten von 67 mg bei 36 % Grundumsatzsteigerung, eine andere 72,2 mg bei 77 % Grundumsatzsteigerung. Ein Mann mit

mittlerer Muskulaturentwicklung verwertete 94 mg pro kg Körpergewicht bei einer Grundumsatzerhöhung von 94 %. Außerdem war bei allen eine niedrige Kreatininausscheidung und leichte Kreatinurie, die bei weitem nicht die niedrige Kreatininausscheidung aufhob, festzustellen. Die Frau mit 77 % Grundumsatzsteigerung hatte einen Kreatininkoeffizienten von 10 — 13 mg. Der Mann mit 94 % einen Koeffizienten von 13 — 16 mg. Bei ihm stieg er bei Sinken des Grundumsatzes auf + 40 % auf 30 mg. Auch hier führt also gesteigerter Eiweißstoffwechsel zu guter Verwertungsfähigkeit. Es liegen hier aber die Verhältnisse doch anders: Während bei Eiweißmangel erniedrigter Kreatingehalt im Muskel und niedrige Kreatininausscheidung mit schlechter Kreatinverwertung verbunden sind, finden wir bei Basedowkranken niedrige Kreatininausscheidung, niedrigen Kreatingehalt des Muskels, den Abelin nach Schilddrüsenfütterung bei Tieren feststellte, und eine gute Verwertungsfähigkeit. Es liegt hier also augenscheinlich beim Basedowkranken ein Kreatinmangel bezw. Kreatinverarmung und dadurch bedingte niedrige Kreatininausscheidung vor, alles irgendwie durch den gesteigerten Stoffwechsel oder das Schilddrüsenhormon unmittelbar verursacht. Man kann sich diese Verarmung an Kreatin kaum durch die mäßige Kreatinurie bedingt denken. Denn nach Brentano's Versuchen wird die Kreatinurie durch einen Glykogenschwund in der Muskulatur hervorgerufen, wofür nicht der absolute Glykogengehalt sondern Geschwindigkeit und Umfang der Glykogendissimilation maßgeblich sind, und ist auf eine Kreatinneubildung im Muskel zu beziehen, ohne daß dabei die Kreatinvorräte des Muskels vermindert werden. Es müssen hier also noch andere Gründe vorliegen, die zu einem Kreatinmangel und dadurch zu einer guten Kreatinverwertung führen. Auf die Tatsache, daß Kreatinurie nicht mit einer schlechten Verwertungsfähigkeit verbunden sein muß und umgekehrt, wies schon Wolff hin, ohne auf den einzelnen Fall und die Ursachen einzugehen. Nach Terroine und Garot ist bei Warmblütern der Kreatininkoeffizient bei den Arten am größten, die den größten Grundumsatz aufweisen. Es könnte also die Thyroxinwirkung im Anfang einer Basedowschen Erkrankung zu starker Erhöhung der Kreatininausscheidung führen, die nach einiger Zeit, wenn der Körepr dem erhöhten Kreatinbedarf nicht mehr nachkommen kann, eine Kreatinverarmung mit sekundärer Kreatininerniedrigung bewirkt. Ob es sich so verhält, müßte noch erwiesen werden.

Wie gestaltet sich nun der Kreatinstoffwechsel bei pathologischen Veränderungen der Muskulatur, wie der Muskeldystrophie und den sekundären Muskelatrophien. Nach Ken Kuré bringt der Ausfall der sympathischen Innervation, wie sie die Grundlage der Muskeldystrophie sein soll, eine niedrigere Kreatininausscheidung mit sich. Dieser niedrigeren Kreatininausscheidung entspricht ein geringerer Kreatingehalt der Muskulatur. Tatsächlich sind die Kreatininwerte, die Slauck bei seinen Muskeldystrophiefällen fand, erniedrigt. Die Kreatininkoeffizienten, die man normal mit 18 — 30 mg bei Männern annimmt, bewegen sich zwischen 11 und 16 mg. Zwei Fälle, die sich im Anfangsstadium der Krankheit befanden, hatten Koeffizienten von 18 und 22,7 mg. Es scheint dies aber nur für progrediente, sich im Stadium der Verschlimmerung befindende Fälle zuzutreffen, oder wenn große Muskelpartien schon degeneriert sind. Jedenfalls zeigte ein ausgesprochener Fall von Muskeldystrophie, den ich untersuchte, keine Erniedrigung der Kreatininausscheidung. Er hatte ein Kreatininkoeffizienten von 27 — 32 mg. Bei ihm war die Muskulatur des rechten Schulterblattes völlig geschwunden und die

Scapula stand flügelförmig ab. An der anderen Schulter und den Armen hatten sich starke Ermüdungserscheinungen bemerkbar gemacht. Seit etwa einem $^3/_4$ Jahr hatte Patient aber keine Verschlimmerung seines Leidens bemerkt, was wir bestätigen konnten, da er sich während dieser Zeit in Beobachtung der Klinik befand. Nedelmann fand herabgesetzte Kreatininausscheidung bei seinem Fall, der sich auch in einem Stadium des Stillstandes befand, andererseits aber vielleicht ausgedehntere Muskeldegenerationen zeigte, da ihn Nedelmann als typisch schildert. Bei sekundären Muskelatrophien neurogener Natur oder infolge Inaktivität scheint der Kreatininkoeffizient nur herabgesetzt zu sein bei größerer Ausdehnung der Atrophien. Von Slauck's Fällen zeigte eine Syringomyelie mit Atrophie der Schulter- und Rückenmuskulatur einen Kreatininkoeffizienten von 5 mg. Zwei Inaktivitätsatrophien bei Gelenkrheumatismus hatten schwach normale bis normale Werte von 21,9 und 24,7 mg. Die Fälle von Poliomyelitis, die Gros untersuchte, hatten teils niedrige Werte. Vier Fälle mit großer Ausdehnung der Atrophien, darunter 3 Kinder von 8 — 13 Jahren mit allerdings an sich schon niedrigeren Werten, hatten Kreatininkoeffizienten von 4,6 — 11,9 mg; den niedrigsten Wert von 4,6 hatte ein fast völlig gelähmtes Mädchen von 13 Jahren. Bei 3 leichter erkrankten Erwachsenen betrug der Koeffizient 16,2 — 19,0 mg. Ich fand bei einem relativ muskelkräftigen 20 jährigen Mädchen, das eine Poliomyelitis acuta vor mehreren Jahren durchgemacht und noch eine Schwäche der Bauch- und Beckenmuskulatur hatte, ein Kreatininkoeffizienten von 26 mg, der bei Bettruhe auf 17 mg sank, und als normal anzusehen ist. Ebenso zeigte ein Patient mit einer Polyneuritis an beiden oberen Extremitäten mit starken Unterarm- und Handmuskelatrophien normale Kreatininkoeffizienten von 20 — 26 mg. Patient war durch eine gleichzeitig bestehende Lungentuberkulose allerdings stark abgemagert, sodaß diesem Kreatininkoeffizienten absolute Werte von nur 0,7 — 0,97 g Kreatinin tgl. entsprachen. Es handelt sich bei beiden Fällen um nicht sehr ausgedehnte Muskelprozesse.

Neben der Höhe der Kreatininausscheidung ist die Frage von Interesse, wann es bei diesen Erkrankungen zu einer spontanen Kreatinurie kommt. Hierbei sind im Wesentlichen dieselben Unterschiede wie bei der Kreatininausscheidung zu machen. Muskeldystrophien im progredienten Stadium scheiden Kreatin spontan aus, eine lange bekannte Tatsache, die von Thomas und Slauck bestätigt wurde. Ebenso wie der im Stadium des Nichtfortschreitens der Erkrankung befindliche Fall von Nedelmann zeigte auch unser Patient nach einigen Tagen fleischfreier Ernährung keine Kreatinurie. Die Kreatinurie besteht also nur solange, als noch Muskulatur zu Grunde geht. Das trifft auch für sekundäre Atrophien zu, jedenfalls soweit sie auf neurogenen Störungen beruhen. Gros' frische Fälle von Poliomyelitis zeigten alle spontane Kreatinurie. Ebenso unser Fall von Polyneuritis, der eine Kreatinurie von 0,5 — 0,6 g tgl. hatte, die z. T. aber auch durch Fieber bedingt sein mochte. Der oben erwähnte Fall von alter Poliomyelitis zeigte keine Kreatinurie.

Thomas und Slauck fanden bei ihren Muskeldystrophiefällen eine schlechte Speicherungsfähigkeit für per os gegebenes Kreatin. Bemerkenswert ist, daß unser Fall von Muskeldystrophie, der wie oben dargelegt, normale Kreatininausscheidung und keine Spontankreatinurie hatte, gegebenes Kreatin relativ schlecht verwertete. Von 5 g Kreatin schied er 3,26 g unverwertet aus. Er speicherte pro kg nur 32,2 mg Kreatin. Ein anderer Patient, der an einer zweifelhaften Muskeldystrophie leidet und über Schwäche im Schultergürtel und

der Thoraxmuskulatur klagt, schied von 5 g Kreatin 2,61 g aus, pro kg speicherte er 37,3 mg. Kreatinurie war nicht vorhanden. Die Unfähigkeit Kreatin zu verwerten scheint also für Muskeldystrophie im Beginn, im progredienten Stadium und im Stadium des Stillstandes der Erkrankung charakteristisch zu sein. Die sekundären Atrophien haben schlechte Verwertbarkeit, solange Muskel zu Grunde gehen und infolgedessen Kreatinurie besteht. Die gesunden Muskel sind dann wohl mit Kreatin gesättigt und die kranken vermögen nichts zu speichern. Unser Fall von Polyneuritis schied von 5 g Kreatin 100 % wieder aus.

Durch Glykokollbehandlung gelang es nicht, die Speicherungsfähigkeit unseres Falles von Muskeldystrophie, der keine Verschlimmerung mehr zeigte, zu bessern. Auch war die geringe Kraft bei Bewegungen besonders des rechten Armes im Schultergelenk wohl infolge des weitgehenden Schwundes der Scapulamuskulatur durch Glykokoll nicht zu verstärken. Der zweifelhafte Fall, der vorher vom Arzt in der Praxis mehrere Monate mit Glykokoll behandelt worden war, hatte nach 3 Wochen Glykokollfreier Zeit einen Verwertungskoeffizienten von 43,3 mg, der nach weiteren 4 Wochen ohne Behandlung auf 37,3 mg pro kg gefallen war. Patient fühlte sich unter der Glykokollwirkung wesentlich kräftiger in den befallenen Muskelpartien. Eine Extrakreatinurie, wie bei den Fällen von Thomas und Slauck, war bei beiden Fällen nicht zu erzielen. Dagegen konnte, auch im Gegensatz zu der Patientin mit dem Restzustand einer alten Poliomyelitis, eine Extrakreatinurie bei dem Patienten mit Polyneuritis erreicht werden. Die Kreatinausscheidung stieg nach 20 Tagen 15 g Glykokoll tgl. von 0,5 — 0,6 g auf 1,09 — 1,38 g tgl. Nach 15 Tagen Glykokoll wurden von 5 g Kreatin nur noch 50 % im Gegensatz zu der 100 %igen Ausscheidung vor der Glykokollbehandlung ausgeschieden.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei frischen Muskelerkrankungen Kreatinurie mit schlechter Speicherungsfähigkeit einhergeht, während ich sie beim Basedow nicht herabgesetzt bezw. gut fand. Bei Muskelerkrankungen liegt eben der Grund für die Störung des Kreatinstoffwechsels im Muskel selbst, der dann auch nicht mehr die Fähigkeit hat, Kreatin zu verwerten. Beim Basedow dagegen kommt es aus Ursachen, die außerhalb des Muskels liegen, zur Kreatinverarmung und zur Kreatinurie, ohne daß die Speicherungsfähigkeit des Muskels an sich gestört ist. Die Prüfung der Speicherungsfähigkeit bietet also hier einen Einblick in die Verhältnisse des Kreatinstoffwechsels und weiterhin einen Anhalt für die erzielte therapeutische Wirkung bei gewissen Muskelerkrankungen.

Über die Methodik oben angeführter Untersuchungen ist noch folgendes zu sagen: Vor den Bestimmungen wurden die Patienten mindestens 2 Tage fleisch- und Fleischsuppenfrei gehalten. Die Bestimmungen wurden mittels der Folin'schen Colorimetrischen Methode im Leitz'schen Colorimeter durchgeführt. Da die Farbe der Reaktion, worauf Mader hinweist, nach Verdünnung mit H_2O sehr schnell abblaßt, wurde H_2O erst direkt vor der Ablesung hinzugefügt. Um zu sehen, zu welchem Zeitpunkt nach Eintreten der Reaktion die stärkste Färbung vorhanden und somit die Verdünnung und darauffolgende Ablesung vorzunehmen ist, wurde in gleichem Harn das Kreatinin in verschiedenen Abständen vom Eintritt der Reaktion untersucht. Wie die beiden Beispiele der Tabelle, das eine mit höherer, das andere mit niedrigerer Kreatininkonzentration, zeigen, liegt für die geringere Konzentration der höchste Kreatininwert bei 10 Minuten, bei der höheren Konzentration bei 5 Minuten nach Eintritt der Reaktion. Wie

aus der Tabelle ersichtlich, kann praktisch die Ablesung nach 5 — 10 Minuten vorgenommen werden, da in dieser Zeit die Kreatininwerte keine wesentlichen Differenzen zeigen. Vor und nach dieser Zeitspanne liegen die Werte schon erheblich niedriger. Um die von Linneweh angegebenen Fehlerquellen der Folin'schen Methode bei Bestimmungen im Harn zu vermeiden, wurde darauf geachtet, daß die Patienten keine Arzneien zu sich nahmen, die Phenol- oder Benzolderivate enthalten. Bei der Kreatinbestimmung wurde 10 ccm Harn mit 5 ccm Normal-Salzsäure 3 Stunden lang im Wasserbad bei 100° gehalten. Die Überführung in Kreatinin war dann, wie ich mich überzeugen konnte, praktisch vollkommen.

		erfolgt Verdünnung mit H_2O und Bestimmung im Colorimeter.	
Nach	Minuten	Ablesungswert in mm	Entsprechender Kreatininwert in mg pro 1 ccm Harn
Fall 1.	2	17,8	1,12
	4	17,8	1,12
	6	17,4	1,149
Harnmenge;	8	17,3	1,15
1000 ccm	10	16,9	1,18
	12	17,2	1,16
	14	17,4	1,14
	16	17,9	1,11
	18	18,4	1,08
	20	18,4	1,08
Fall 2.	1	11,2	1,77
	5	10,6	1,86
	10	10,9	1,81
Harnmenge:	20	11,4	1,73
550 ccm			

Zusammenfassung.

In vorstehender Arbeit wird unter kritischer Heranziehung des Schrifttums und auf Grund eigener Untersuchungen der Kreatin-Kreatininstoffwechsel unter physiologischen und pathologischen Bedingungen, insbesondere bei Muskelerkrankungen besprochen. Zur Einblicknahme in den Kreatin-Kreatininstoffwechsel wird die Kreatinbelastung herangezogen, für die an gesunden Menschen Normalwerte aufgestellt werden. Sie zeigt sich geeignet, die Klärung schwebender Fragen zu fördern. Die Bedingungen, die auf den Ausfall dieser Belastungsprobe von Einfluß sind, werden dargelegt. Die Anschauung, daß Kreatin den Körepr als Kreatinin verläßt, wird gestützt. Es wird gezeigt, daß plötzliches Ansteigen des Kreatingehaltes der Muskulatur, wie man es durch Kreatingabe erreicht, die Höhe der Kreatininausscheidung unbeeinflußt läßt. Andererseits führt erhöhter Eiweißumsatz zu größerer Kreatininausscheidung und größerem Kreatingehalt der Muskulatur. Die Speicherungsfähigkeit wird dabei verbessert.

In Verbindung damit werden die Verhältnisse bei der Stoffwechselsteigerung der Thyreotoxikose besprochen und ihre Besonderheiten dargelegt.

Plötzlich gesteigerte Diurese steigert nicht nur vorhandene Kreatinurie, sondern auch die Kreatininausscheidung.

In Ergänzung der Tatsache, daß bei der progressiven Muskeldystrophie Kreatinurie, niedrigere Kreatininausscheidung und schlechte Verwertbarkeit von zugeführtem Kreatin zu finden sind, wird gezeigt, daß die ersten beiden Symptome nur bei progredienten Fällen vorhanden sind, während sie bei Erkrankungsfällen, die keine Verschlimmerung mehr zeigen, fehlen. Die Speicherungsfähigkeit ist hier aber noch herabgesetzt.

Bei sekundären Muskelatrophien, speziell solchen neurogener Natur, findet sich im frischen Stadium Kreatinurie und herabgesetzte Speicherungsfähigkeit für Kreatin. Die Kreatininausscheidung ist nur entsprechend der Ausdehnung der befallenen Muskelpartien herabgesetzt. Bei alten Fällen können alle 3 Symptome fehlen.

Es wird bestätigt, daß mit der Glykokollbehandlung auch bei sekundären Atrophien Extrakreatinurie im frischen Stadium zu erreichen ist.

Die Besserung der Speicherungsfähigkeit für Kreatin kann als objektives Maß für die Glykokollwirkung bei progredienten Muskeldystrophien und frischen Atrophien gewertet werden.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Brugsch für die Anregung zu dieser Arbeit und seine gütige Beratung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Bethe-Bergmann: Handbuch der Physiologie Bd. V und Bd. VIII.
2. Abelin: Biochem. Z. 228 (1930).
3. Beard, H.: J. of biol. Chem. 94. S. 49. (1931) und Human. Biol. 4, S. 351 (1932).
4. Benedict & Osterberg: J. of biol. Chem. 56, S. 229 (1923).
5. Brentano: Naunyn-Schmiedeberg's Archiv Bd. 163 S. 156 (1931).
6. Brown & Imrie: J. of Physiol. 71, S. 214 (1931).
7. Cajori: Arch. int. Med. 42, S. 901 (1928).
8. Chanutin: J. of biol. Chem. 67, S. 29, (1926).
9. Eimer: Z. exper. Med. 75, S. 428. (1931) und 74, S. 738 (1930).
10. Embden, G.: Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 167 (1927).
11. Gros: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 126, S. 152.
12. Hahn & Fasold: Zeitschr. f. Biol. Bd. 83, S. 283 (1925).
13. Hirst and Imrie: Quart. jour. of med. Bd. 21 Nr. 83 (1928).
14. Krüger: Z. exper. Med. 82, S. 334, (1932).
15. Kuré Ken: Die vierfache Muskelinnervation einschließl. d. Pathol. und Therapie der progressiven Muskeldystrophie. Urban & Schwarzenberg (1931).
16. Linneweh: Klin. Wochenschrift 13. Jahrgg. Nr. 16.
17. Lundsgaard: Biochem. Z. 217, (1930).
18. Mader: Zeitschr. f. experm. Med. Bd. 92, S. 151.
19. Mochnatsch W.: Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 218 (1928).
20. Nedelmann: Mü. Med. Wochenschr. 1923, I. S. 800.
21. Rougichitch: Arch. of dis. in Childhood Bd. 1, Nr. 5 (1926).
22. Slauck & Kostakow: Dtsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 175, S. 25.
23. Terroine & Garot: Archiv. internat. de physiol. Bd. 27, S. 69 (1926).
24. Thomas, K.: Hoppe-Seyler's Z., Bd. 205, S. 93.
25. Wolff, W.: Z. klin. Med. 124, S. 370. (1933).

Lebenslauf.

Ich, Horst-Rudolf Reich, wurde am 15. März 1909 als Sohn des damaligen Intendanturassessors, jetzigen Ministerialrates Walther Reich und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Stein zu Magdeburg geboren. Nach den Vorschuljahren in Münster i. W. und Altona-Elbe besuchte ich bis Quinta das Christianeum in Altona und von Quarta ab das Bismarckgymnasium zu Berlin-Wilmersdorf, wo ich im März 1927 die Reifeprüfung bestand. Von meiner Studienzeit verbrachte ich die ersten 5 Semester in Jena und bestand dort Sommer 1929 das Physikum. Während der klinischen Semester studierte ich in München und vom Herbst 1930 ab in Berlin, wo ich nach im ganzen 11 Semestern die ärztliche Prüfung im Wintersemester 1932/33 bestand. Das praktische Jahr absolvierte ich in Halle an der Medizinischen Universitätsklinik und bin seit dem 1. April 1934 approbiert.